

通过放慢钠通道开闭控制心脏中的螺旋波和时空混沌

潘飞 王小艳 汪芾 黎维新 唐国宁

Controlling spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissues by slowing sodium channel activation and inactivation

Pan Fei Wang Xiao-Yan Wang Peng Li Wei-Xin Tang Guo-Ning

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 65, 198201 (2016) DOI: 10.7498/aps.65.198201

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.198201>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2016/V65/I19>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

用低通滤波方法终止心脏组织中的螺旋波和时空混沌

Terminating the spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissue using the low-pass filtering scheme

物理学报.2015, 64(21): 218202 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.218202>

非对称耦合两层可激发介质中的螺旋波动力学

Dynamics of spiral waves in an asymmetrically coupled two-layer excitable medium

物理学报.2015, 64(19): 198201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.198201>

气体放电系统中多臂螺旋波的数值分析

Numerical analysis on multi-armed spiral patterns in gas discharge system

物理学报.2014, 63(22): 228201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.228201>

两层耦合可激发介质中螺旋波转变为平面波

Transformation of spiral wave to plan wave in the two layers of coupled excitable media

物理学报.2014, 63(20): 208201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.208201>

钾扩散耦合引起的心脏中螺旋波的变化

Potassium diffusive coupling-induced the variation of spiral wave in cardiac tissues

物理学报.2013, 62(19): 198201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.62.198201>

通过放慢钠通道开闭控制心脏中的螺旋波和时空混沌*

潘飞 王小艳 汪芃 黎维新 唐国宁†

(广西师范大学物理科学与技术学院, 桂林 541004)

(2016年6月13日收到; 2016年6月27日收到修改稿)

现代生物技术已经能够通过让钠离子通道的基因突变来改变其弛豫时间常数. 本文采用 Luo-Rudy 相 I 模型研究了如何调控钠通道门的弛豫时间常数来控制心脏中的螺旋波和时空混沌. 我们提出这样的控制策略: 通过让钠电流触发门的弛豫时间常数增大 ρ 倍, 同时让其快失活门始终不关闭, 来降低钠电流激活和失活的速率. 数值模拟结果表明: 逐渐增加 ρ 将导致钠电流的触发门变量更慢, 达到最大值, 并且其振幅也逐渐减少, 从而使心肌细胞动作电位的幅度和持续时间都逐渐减少. 在 ρ 足够大的情况下, 螺旋波和时空混沌不能在介质中传播, 但是低频平面波可以在介质中传播, 原因是介质激发性和波传播速度大幅度降低了. 因此在适当选取控制时间和 ρ 足够大的情况下, 可以有效消除心脏中的螺旋波和时空混沌. 螺旋波和时空混沌主要通过传导障碍消失, 也观察到螺旋波转变为靶波、螺旋波波头回缩、时空混沌转变为螺旋波消失的现象. 当相关参数适当选择时, 还观察到螺旋波转变为自维持靶波现象, 相应的靶波源是旋转方向相反的螺旋波对. 这些结果为心脏病的基因治疗提供了有用信息.

关键词: 弛豫时间常数, 触发门变量, 螺旋波, 时空混沌

PACS: 82.40.Ck, 05.45.-a, 89.75.Kd

DOI: 10.7498/aps.65.198201

1 引言

螺旋波是一种具有波粒二象性且能自维持的时空斑图, 广泛存在于物理^[1,2]、化学^[3,4]、生物等^[5-8]系统中. 研究表明^[5,9]: 心脏电信号斑图由于某种原因会转变成螺旋波斑图和时空混沌斑图, 这样的电信号会损害心脏的功能, 甚至危及生命, 必须及时消除心脏中的螺旋波和时空混沌. 因此对螺旋波动力学的研究引起了许多研究者的关注^[10-13]. 目前, 人们已经提出了许多消除心脏中螺旋波和时空混沌的方法, 例如用低通滤波方法^[14]、旋转电场方法^[15]、反馈控制方法^[16]、行波扰动方法^[17]、长短持续刺激方法^[18]、低能多阶段除颤方法^[19]、局部外力作用方法^[20]等. 最近, 由于生物工程技术的进步, 人们已经可以做到用光来控制

心肌细胞的激发性^[21], Nattel 和 Carlsson^[22] 对新的治疗心律不齐方法做了介绍, 这些新方法所使用的药物只对特定离子电流有作用, 发现钠通道阻塞是一种高效消除心室性颤动的方法, 因此探讨如何调节细胞膜钠电流来消除心脏中螺旋波和时空混沌具有潜在应用价值.

研究表明^[23]: 当心肌细胞的钠离子通道基因 SCN5 A 发生突变时, 既可以导致钠通道打开失败, 也可以导致钠电流减少, 进而减小激发细胞的刺激强度, 使细胞动作电位幅度减少, 反过来又加速钠通道的失活, 因为钠通道电流的激活、失活随膜电压和时间变化而发生改变. 因此这种基因突变会导致 Brugada 和 LQT-3 综合症, 而且对于 LQT-3 综合症, 可以通过改变钠通道门变量的弛豫时间常数来模拟^[24]. Tran 等^[25] 通过改变门变量的弛豫时

* 国家自然科学基金 (批准号: 11565005, 11365003, 11165004) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: tanguoning@sohu.com

间常数详细研究了早期后除极化产生的机理, ten Tusscher 等 [26,27] 也通过改变门变量的弛豫时间常数来研究心室纤维性颤动的起因. Zhang 等 [28] 为了研究 Brugada 综合症, 他们删除钠通道上的带电体 K1479 让钠通道基因发生突变, 结果发现钠通道的基因突变会导致钠通道的弛豫时间常数发生变化. Osterrieder 等 [29] 发现用乙酰胆碱可以改变钾通道的弛豫时间常数. Qu 等 [30] 还通过使钠电流的 j 门不关闭 (即取 $j = 1$) 来研究心脏中不规则交替产生的机理, ten Tusscher 在她的博士论文 [31] 中也通过使钠电流的 j 门始终保持一定程度的打开 (即取 $j = 0.77$) 来研究心律失常. 考虑到调控离子通道门的开闭和门变量的弛豫时间常数是可行的, 本文使用 Luo 和 Rudy 于 1991 年提出的相 I 模型来研究心脏中的螺旋波和时空混沌的控制. 提出如下控制策略: 通过增加钠通道的触发门变量的弛豫时间常数同时保持 j 门一定程度的打开, 让钠离子通道打开和关闭变慢来达到控制目的, 数值模拟结果表明这种方法可以有效消除螺旋波和时空混沌. 下面先介绍模型, 然后介绍模拟结果, 最后是结论和讨论.

2 模型

L-R 相 I 心脏模型是 Luo 和 Rudy 于 1991 年提出的动物心室细胞膜间电压变化的数学模型, 该模型被广泛应用于数值模拟研究, 其动力学方程如下 [32]:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1.0}{C_m}(I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b) + D\left[\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}\right]V, \quad (1)$$

式中 V 为膜间电压 (单位: mV); t 为时间 (单位: ms); $D = 0.001 \text{ cm}^2/\text{ms}$ 是扩散系数; $C_m = 1.0 \text{ }\mu\text{F}/\text{cm}^2$ 为细胞的膜电容; I 代表跨膜离子电流 (单位 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$), 其中快速内行钠离子电流 $I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na})$, 慢速内行钙离子电流 $I_{si} = \bar{G}_{si} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{si})$, 背景电流为 I_b , 三种钾离子电流 I_K , I_{K1} 和 I_{Kp} 为外行电流, 其中 I_K 为含时钾离子电流, I_{K1} 为不含时钾离子电流, I_{Kp} 为平稳期钾离子电流. 在这些电流表达式中, \bar{G} 和 E 分别代表相应离子电流的最大电导率和能斯特平衡电位; m, h, j, d 和 f 是门变量. 除下面特别指出

外, 各离子电流、门变量、离子浓度的表达式和使用参数均与文献 [32] 一致. 当取钾离子的最大电导率 $\bar{G}_K = 0.705 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 时, 如果钙最大电导率满足 $0.0 \leq \bar{G}_{si} \leq 0.043 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 时, 系统可存在螺旋波; 如果 $\bar{G}_{si} > 0.043 \text{ mS}/\text{cm}^2$, 则系统中的螺旋波将由失稳破碎而形成螺旋波湍流态 (即时空混沌).

为研究钠通道门变量弛豫时间常数的变化对螺旋波和时空混沌的影响, 我们修改该模型中钠电流触发门变量 m 的动力学方程. 当施加控制时, 将原来 m 的方程中的弛豫时间常数由 τ_m 改为 $\rho\tau_m$, 即将 τ_m 增大 ρ 倍, 称 ρ 为标度因子, 同时让 j 门变量始终等于 0.77, 避免这个快失活门关闭导致钠通道快速失活, 极大降低介质的激发性, 修改后触发门变量 m 的动力学方程如下:

$$m(t + \Delta t) = y_\infty(V) - (y_\infty(V) - m(t))e^{-\frac{\Delta t}{\rho\tau_m(V)}}, \quad (2a)$$

$$y_\infty = \alpha_m(V)/[\alpha_m(V) + \beta_m(V)], \quad (2b)$$

$$\tau_m(V) = 1/[\alpha_m(V) + \beta_m(V)], \quad (2c)$$

式中 $\alpha_m(V)$ 和 $\beta_m(V)$ 的表达式与 L-R 相 I 模型相同, Δt 为时间步长, $\tau_m(V)$ 表示弛豫时间常数是膜电位的函数. 当不加控制时, 让 m 和 j 的变化恢复正常 (与文献 [32] 给出的变化规律一致). 假设控制时间为 T_0 , 控制时间的取值范围是 (50, 600) ms, ρ 的取值范围是 (2, 30).

数值方法解方程 (1) 时, 固定取 $\bar{G}_K = 0.705 \text{ mS}/\text{cm}^2$, 选 \bar{G}_{si} 和标度因子 ρ 为可调参数, 空间步长和时间步长分别取 $\Delta x = \Delta y = \Delta = 0.028 \text{ cm}$ 和 $\Delta t = 0.02 \text{ ms}$, 本文取大小为 $8.4 \times 8.4 \text{ cm}^2$ 二维介质, 被离散成 300×300 个格点, 使用无流边界条件, 时间求导使用一阶欧拉向前差分法, 空间二阶导数采用中心差分方法.

为了了解钠通道门变量弛豫时间常数的变化对螺旋波和时空混沌的影响, 我们定义平均膜间电压差为

$$\bar{V} = \frac{1}{300^2} \sum_{i,j=1}^{300} |V + 84|, \quad (3)$$

其中 $V \approx -84 \text{ mV}$ 是静息电位. 所以当螺旋波和时空混沌消失时, \bar{V} 几乎为 0, \bar{V} 规则变化对应系统处于螺旋波态, \bar{V} 不规则变化对应系统处于时空混沌态.

3 数值模拟结果

我们首先取钙的电导率 $\bar{G}_{si} = 0.02 \text{ mS/cm}^2$, 在一维的情况下研究在不同参数 (T_0, ρ) 下触发门变量 m 的振幅和延迟打开时间 τ 、动作电位持续时间 τ_{apd} 的变化. τ 定义如下: 假设无控制时, 从 $m = 0$ 到 m 的最大值所用时间为 τ_0 , 加控制后, 从 $m = 0$ 到 m 的最大值所用时间为 τ' , 则 $\tau = \tau' - \tau_0$. τ_{apd} 定义为从细胞被激发到细胞回到静息态所经历的时间. 将一维介质离散成 400 个格点, 格点坐标用 i 标记, 让左边 1—119 个格点所对应的这段介质不加控制, 其余介质始终加控制. 在左边界第一到第十个格点的区域加方波型外部刺激, 刺激周期固定为 $T = 200 \text{ ms}$, 刺激时间为 Δt 时间, 产生周期为 T 、向右传播的激发波列, 我们只考虑激发波能够顺利从介质左边传播到右边的情况.

图 1 给出了在 ρ 分别为 10 和 30 情况下不同时刻的膜电位分布. 从图 1 可以看出: 图 1(a) 和图 1(b) 对应 $\rho = 10$ 情况, 在 400 ms 时间内外部刺激可激发两个波, 图 1(a) 显示第一个波所在位置, 图 1(b) 显示第二个波在未加控制的介质内, 第一个波将要运动出加控制的介质, 当第三次外部刺激产生一个完整波时, 第一次外部刺激产生的波已经运动出介质, 说明在这种情况下介质最多能同时

出现两个波; 图 1(c) 和图 1(d) 对应 $\rho = 30$ 情况, 在 800 ms 时间内外部刺激可激发四个波, 从图 1(d) 可以看出, 当第四个波还在未加控制的介质内时, 第一个波将要运动出加控制的介质, 当第五次外部刺激产生一个完整波时, 第一次外部刺激产生的波已经运动出介质, 说明在此情况下在介质中最多能同时存在 4 个波. 对比这些结果可以看出: 在无控制的情况下, 波速较快, 膜电位振幅较大. 加控制后, 波速和膜电位的振幅 (即 V 的最大值) 随 ρ 增加而逐渐减少, 表明介质的激发性降低了.

为了进一步了解加控制后波速和膜电位振幅下降的原因, 图 2 给出了在施加控制的情况下门变量 m 延迟打开时间 τ 、门变量 m 的振幅 A_m 以及动作电位持续时间 τ_{apd} 随 ρ 的变化曲线. 从图 2 可以看出: 门变量 m 延迟打开时间随着控制参数 ρ 增加而增加, 振幅 A_m 随 ρ 的增加而减小, 这意味着随着 ρ 的增加, 最大钠电流将大幅度减少, 这就是导致膜电位振幅减少的原因. 但是从图 2(c) 可以看出: 随着 ρ 的增加, 动作电位持续时间先减少后增加.

现在我们来研究这种新控制方法控制螺旋波和时空混沌的效果. 在下列数值模拟中, ρ 从 2 逐渐增加到 30, 增幅为 2, 将控制时间 T_0 从 50 ms 逐渐增加到 600 ms, 增幅为 50 ms, 观察螺旋波和时空混沌的变化.

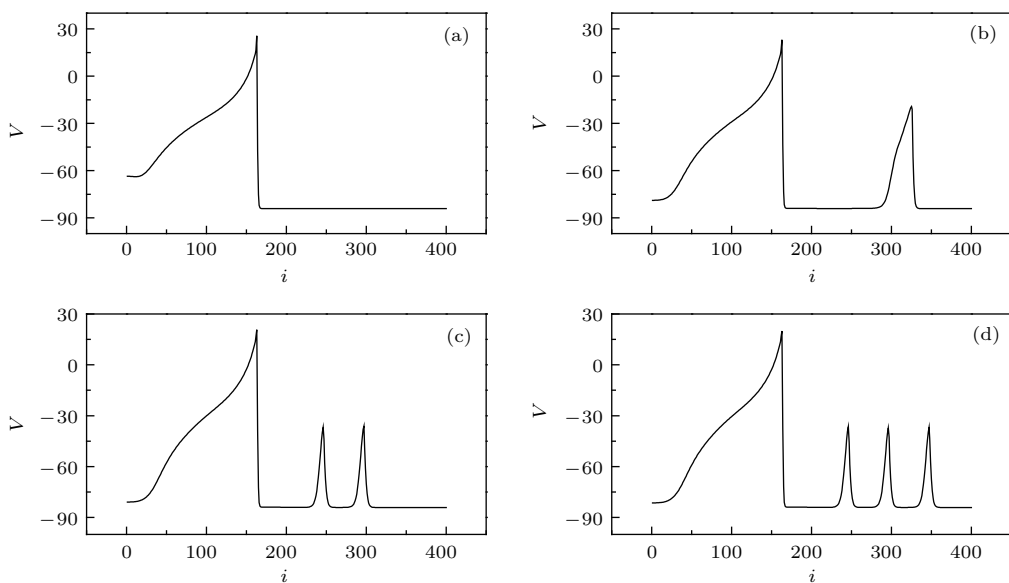


图 1 在不同标度因子下不同时刻的膜电位 $V(i, t)$ 分布 (a) $\rho = 10; t = 80 \text{ ms}$; (b) $\rho = 10; t = 280 \text{ ms}$; (c) $\rho = 30; t = 480 \text{ ms}$; (d) $\rho = 30; t = 680 \text{ ms}$

Fig. 1. Distributions of membrane potential $V(i, t)$ at different moments for different scalar factors: (a) $\rho = 10; t = 80 \text{ ms}$; (b) $\rho = 10; t = 280 \text{ ms}$; (c) $\rho = 30; t = 480 \text{ ms}$; (d) $\rho = 30; t = 680 \text{ ms}$.

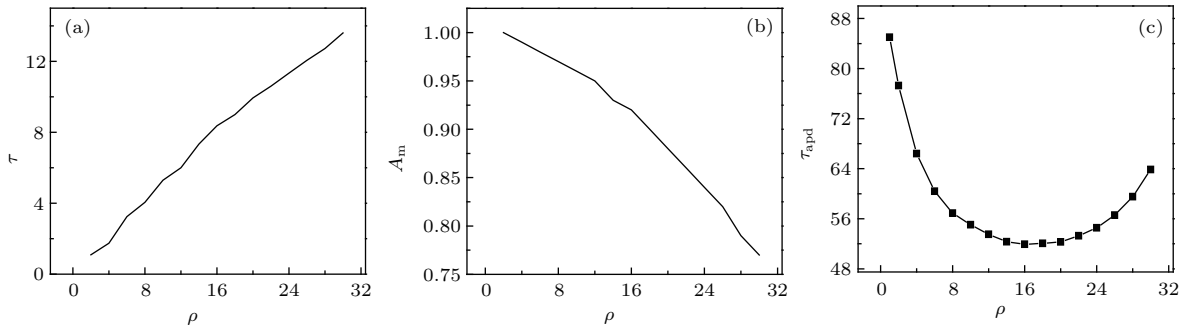


图2 门变量 m 的延迟打开时间 (a) 振幅 A_m (b) 和动作电位持续时间 τ_{apd} (c) 随 ρ 的变化曲线

Fig. 2. The delay time for opening gate m (a), amplitude A_m (b) and action potential duration τ_{apd} (c) versus ρ .

首先研究对螺旋波的控制, 即取 $\bar{G}_{\text{si}} = 0.02 \text{ mS/cm}^2$, 在二维介质中产生一个螺旋波初态, 在 $t = 0$ 时刻开始加控制, 即将门变量 m 的弛豫时间常数增大 ρ 倍, 同时固定门变量 $j = 0.77$. 控制时间为 T_0 , 当 $t > T_0$ 后, 取消控制. 图 3 给出在 $\rho-T_0$ 参数空间的相图, 从图 3 可以看出, 存在两个分离的参数区 (黑点所在区), 在这些区域取值会导致螺旋波消失, 但是消失的机理不同. 我们把这两块区称为可控区, 其分界线在 $\rho = 18$ 处, 与图 2 (c) 所示 $\tau_{\text{apd}}-\rho$ 曲线最低点的 ρ 值对应, 这表明可控区分成两个区与在 $\bar{G}_{\text{si}} = 0.02 \text{ mS/cm}^2$ 下动作电位持续时间随 ρ 的增加先减少后增加有关. 在螺旋波不消失的区域, 存在两种状态, 一种是螺旋波态, 另一种是螺旋波态演化为靶波状态. 图 4 给出了螺旋波演化为自维持靶波的过程, 靶波的振源为一个螺旋

波对, 两个波头不断相碰、分离形成靶波.

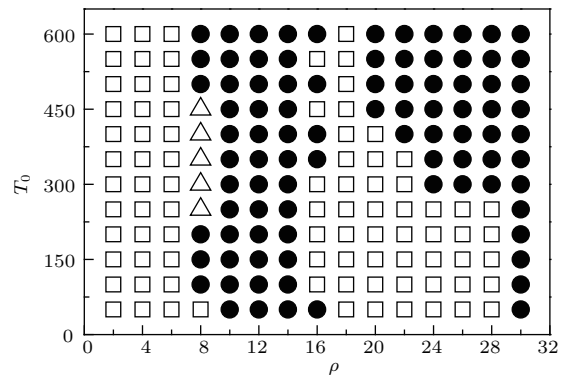


图3 $\bar{G}_{\text{si}} = 0.02 \text{ mS/cm}^2$ 情况下 $\rho-T_0$ 参数平面上的相图, 其中 \bullet 代表螺旋波消失, Δ 代表螺旋波演化为自维持靶波, \square 代表螺旋波态

Fig. 3. Phase diagram in the $\rho-T_0$ parameter plane for $\bar{G}_{\text{si}} = 0.02 \text{ mS/cm}^2$. Circle, spiral wave disappears; up-triangle, spiral wave evolves into a self-maintain target wave; square, state of spiral wave.

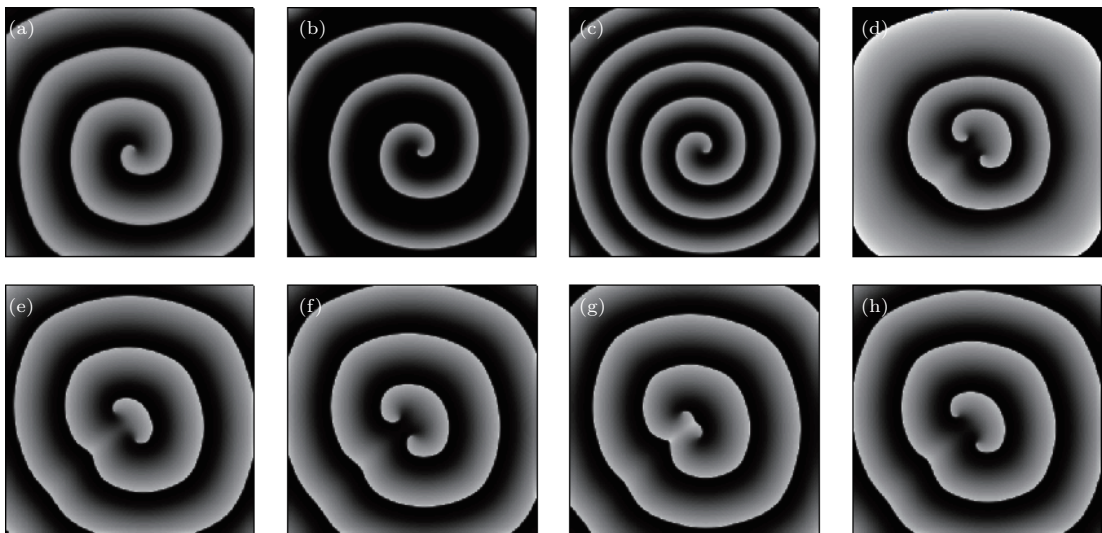


图4 在 $T_0 = 400 \text{ ms}$ 和 $\rho = 8$ 情况下不同时刻的膜电压斑图 (a) $t = 0 \text{ ms}$; (b) $t = 40 \text{ ms}$; (c) $t = 300 \text{ ms}$; (d) $t = 600 \text{ ms}$; (e) $t = 1000 \text{ ms}$; (f) $t = 1600 \text{ ms}$; (g) $t = 2200 \text{ ms}$; (h) $t = 2400 \text{ ms}$

Fig. 4. Pattern of membrane potential at different time moments for $T_0 = 400 \text{ ms}$ and $\rho = 8$: (a) $t = 0 \text{ ms}$; (b) $t = 40 \text{ ms}$; (c) $t = 300 \text{ ms}$; (d) $t = 600 \text{ ms}$; (e) $t = 1000 \text{ ms}$; (f) $t = 1600 \text{ ms}$; (g) $t = 2200 \text{ ms}$; (h) $t = 2400 \text{ ms}$.

为了解螺旋波消失的过程, 图5给出了不同控制参数下平均膜间电压差 \bar{V} 随时间的变化曲线. 从图5(a)可以看出, 在 $T_0 = 500$ ms 和 $\rho = 8$ 情况

下, \bar{V} 经过几次振荡后衰减到零, 这是螺旋波破碎转化成靶波后消失, 螺旋波消失过程如图6所示. 图5(b)显示 \bar{V} 经过一次振荡后就衰减到零, 这是

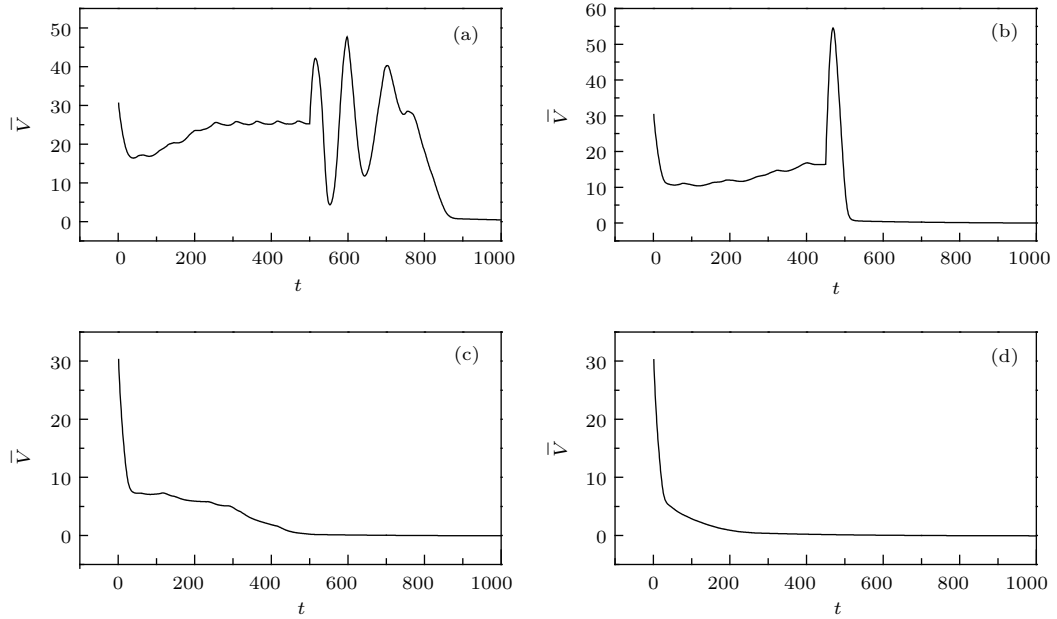


图5 在不同 ρ 和 T_0 情况下平均膜间电压差 \bar{V} 随时间 t 的变化 (a) $T_0 = 500$ ms, $\rho = 8$; (b) $T_0 = 450$ ms, $\rho = 14$; (c) $T_0 = 500$ ms, $\rho = 22$; (d) $T_0 = 350$ ms, $\rho = 30$

Fig. 5. Evolution of the average difference between membrane potential and resting potential for different values of ρ and T_0 : (a) $T_0 = 500$ ms, $\rho = 8$; (b) $T_0 = 450$ ms, $\rho = 14$; (c) $T_0 = 500$ ms, $\rho = 22$; (d) $T_0 = 350$ ms, $\rho = 30$.

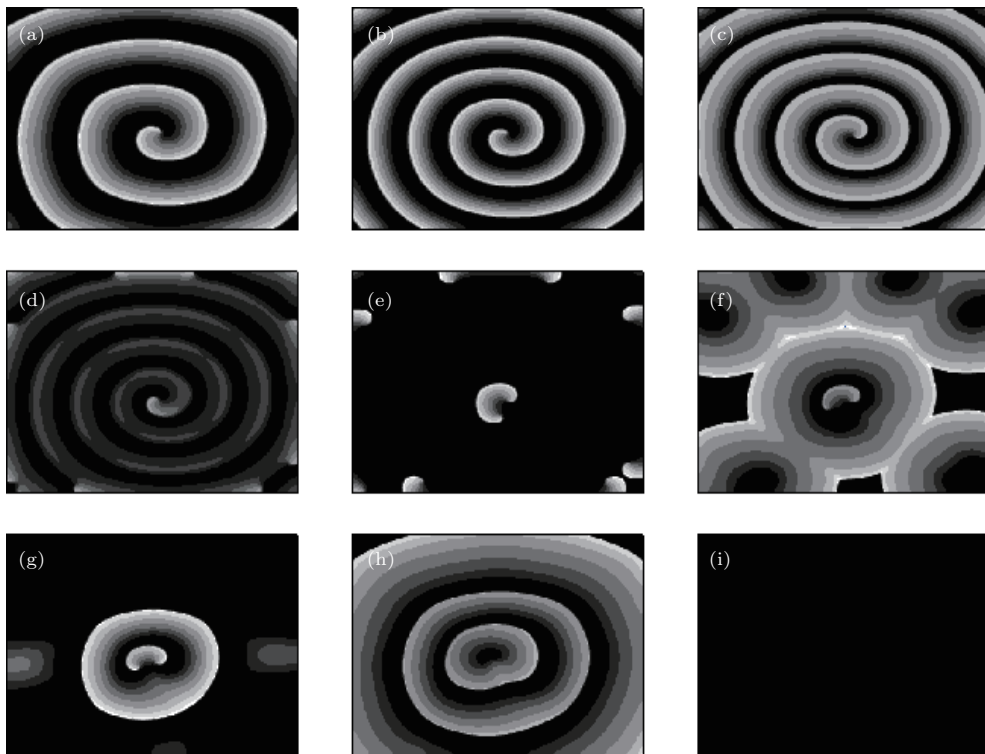


图6 在 $T_0 = 500$ ms 和 $\rho = 8$ 情况下不同时刻膜电压斑图 (a) $t = 0$ ms; (b) $t = 500$ ms; (c) $t = 514$ ms; (d) $t = 539$ ms; (e) $t = 556$ ms; (f) $t = 600$ ms; (g) $t = 645$ ms; (h) $t = 712$ ms; (i) $t = 1000$ ms

Fig. 6. Pattern of membrane potential at different time moments for $T_0 = 500$ ms and $\rho = 8$: (a) $t = 0$ ms; (b) $t = 500$ ms; (c) $t = 514$ ms; (d) $t = 539$ ms; (e) $t = 556$ ms; (f) $t = 600$ ms; (g) $t = 645$ ms; (h) $t = 712$ ms; (i) $t = 1000$ ms.

由于当加控制时,螺旋波的波臂逐渐变细,进而逐渐变密. 当 $t = 450$ ms 去掉控制时,细胞动作电位和激发变正常,波臂迅速变宽,导致波前与波后相遇,出现传导障碍使螺旋波消失,螺旋波消失过程如图7所示. 图5(c)显示 \bar{V} 缓慢衰减

到零,这是由于介质激发性不足,螺旋波波头回缩,最后消失,消失过程如图8所示. 图5(d)显示 \bar{V} 直接衰减到零,这是由于 ρ 足够大,介质的激发性较低,不能维持高频螺旋波,导致螺旋波直接消失.

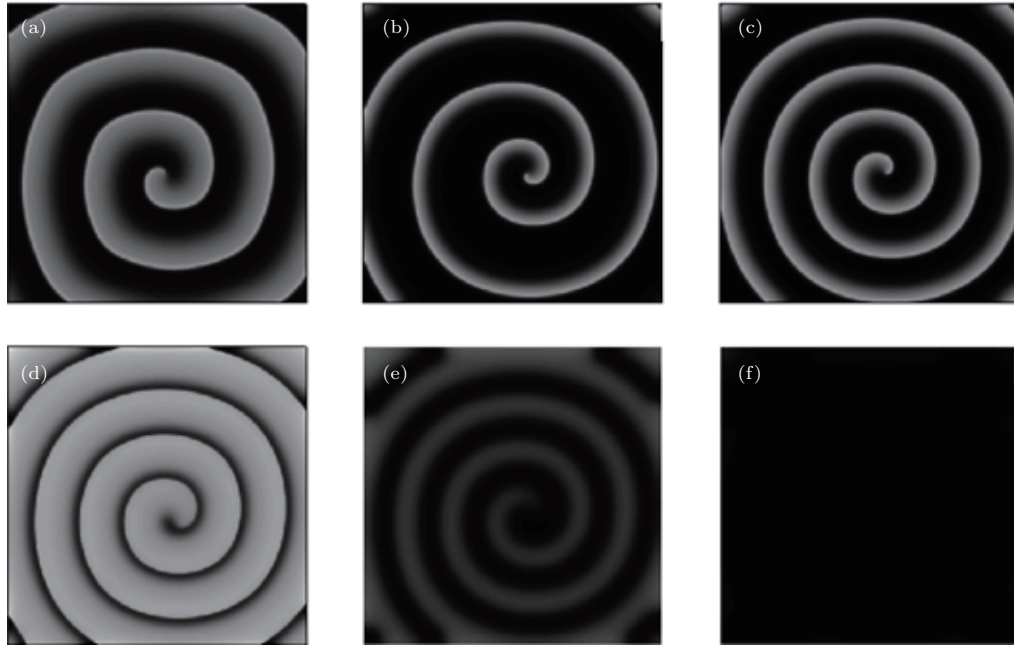


图7 在 $T_0 = 450$ ms 和 $\rho = 14$ 情况下不同时刻膜电压斑图 (a) $t = 10$ ms; (b) $t = 176$ ms; (c) $t = 400$ ms; (d) $t = 472$ ms; (e) $t = 499$ ms; (f) $t = 516$ ms

Fig. 7. Pattern of membrane potential at different time moments for $T_0 = 450$ ms and $\rho = 14$: (a) $t = 10$ ms; (b) $t = 176$ ms; (c) $t = 400$ ms; (d) $t = 472$ ms; (e) $t = 499$ ms; (f) $t = 516$ ms.

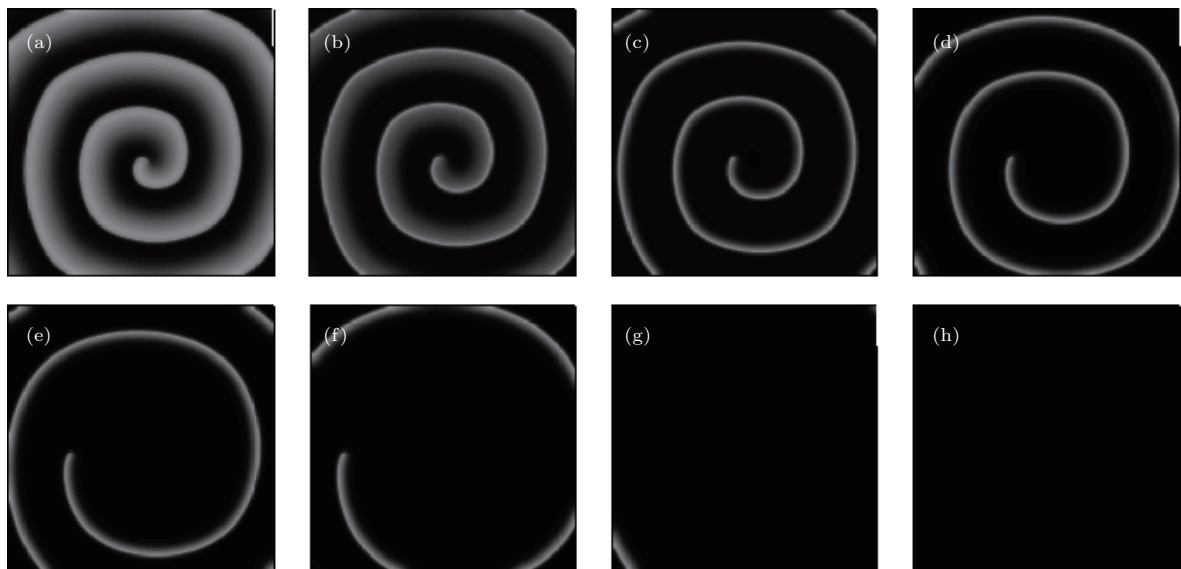


图8 在 $T_0 = 500$ ms 和 $\rho = 22$ 情况下不同时刻膜电压斑图 (a) $t = 4$ ms; (b) $t = 18$ ms; (c) $t = 41$ ms; (d) $t = 124$ ms; (e) $t = 242$ ms; (f) $t = 336$ ms; (g) $t = 460$ ms; (h) $t = 520$ ms

Fig. 8. Pattern of membrane potential at different time moments for $T_0 = 500$ ms and $\rho = 22$: (a) $t = 4$ ms; (b) $t = 18$ ms; (c) $t = 41$ ms; (d) $t = 124$ ms; (e) $t = 242$ ms; (f) $t = 336$ ms; (g) $t = 460$ ms; (h) $t = 520$ ms.

下面研究对时空混沌的控制, 我们取 $\bar{G}_{si} = 0.05 \text{ mS/cm}^2$, 在二维介质产生一个时空混沌态, $t = 0$ 时刻开始加控制, 所得结果如图 9 所示. 从图 9 可以看出, 可控区也有两个区, 只是左边控制区只有一个点. 原因是在 $\bar{G}_{si} = 0.05 \text{ mS/cm}^2$ 和 $\rho = 1$ 情况下, 空间各点动作电位持续时间无规则大幅度变化, 导致右边控制区面积相比螺旋波情况有大幅度增加, 而左边控制区缩小为一个点. 为了了解控制情况, 图 10 给出了不同控制参数下平均膜间电压差 \bar{V} 随时间 t 的变化曲线. 对比图 5 与图 10 可以看出, 时空混沌消失的机理与螺旋波消失的机理相似. 从图 10(a) 可以看出, 在 $T_0 = 40 \text{ ms}$ 和 $\rho = 24$ 情况下 \bar{V} 经过一次振荡后衰减到零, 消失机理与图 7 螺旋波消失机理相同, 都是由于取消控制后, 出现波前与波后相遇, 导致传导障碍使时空混沌消失. 图 10(b) 显示 \bar{V} 经过多次振荡后就衰减到零, 这是由于去掉控制后时空混沌转化成螺旋波, 波头漫游出系统后消失, 时空混沌消失过程如图 11 所示. 图 10(c) 显示 \bar{V} 的变化与

图 10(a) 相似, 只是平台期延长了, 所以时空混沌的消失机理相同, 是由于传导障碍消失. 图 10(d) 显示 \bar{V} 直接衰减到零, 这也是由于介质激发性降低到无法维持高频时空混沌, 导致时空混沌直接消失.

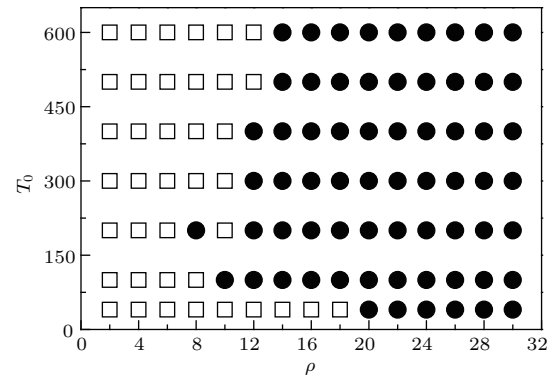


图 9 在 $\bar{G}_{si} = 0.05 \text{ mS/cm}^2$ 情况下在 ρ - T_0 参数平面上的相图, 图中 \bullet 代表时空混沌消失, \square 代表时空混沌不消失
Fig. 9. Phase diagram in the ρ - T_0 parameter plane for $\bar{G}_{si} = 0.05 \text{ mS/cm}^2$: circle, spatiotemporal chaos disappears; square, spatiotemporal chaos does not disappear.

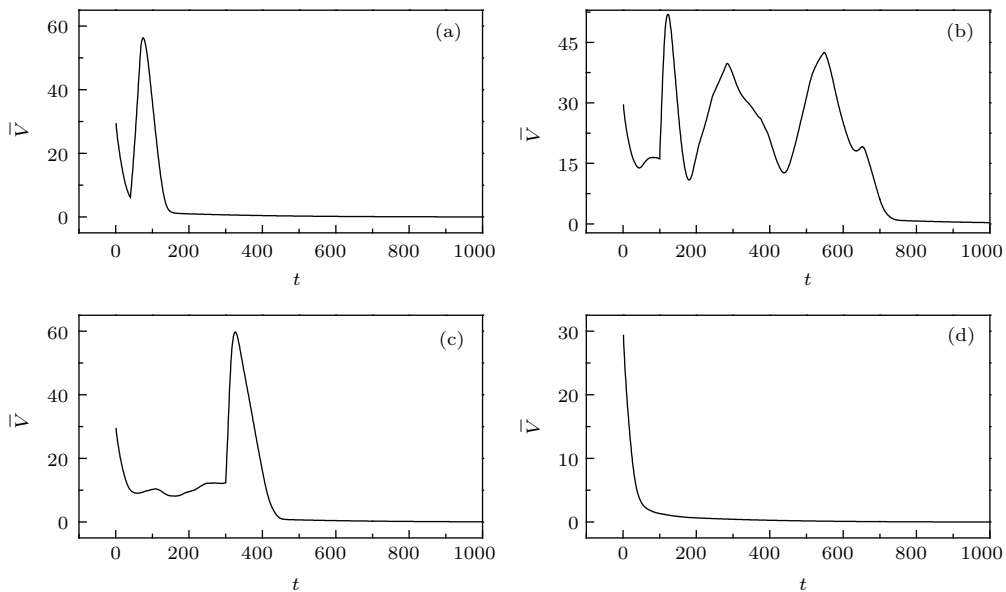


图 10 不同 ρ 和控制时间 T_0 情况下平均膜间电压差 \bar{V} 随时间 t 的变化 (a) $T_0 = 40 \text{ ms}$, $\rho = 24$; (b) $T_0 = 100 \text{ ms}$, $\rho = 12$; (c) $T_0 = 300 \text{ ms}$, $\rho = 16$; (d) $T_0 = 500 \text{ ms}$, $\rho = 30$

Fig. 10. Evolution of the average difference between membrane potential and resting potential for different values of ρ and T_0 : (a) $T_0 = 40 \text{ ms}$, $\rho = 24$; (b) $T_0 = 100 \text{ ms}$, $\rho = 12$; (c) $T_0 = 300 \text{ ms}$, $\rho = 16$; (d) $T_0 = 500 \text{ ms}$, $\rho = 30$.

4 讨论与结论

本文研究了通过如何调控钠电流门变量 m 的弛豫时间常数来控制螺旋波和时空混沌, 我们发

现: 在适当选取控制时间 T_0 和标度因子 ρ 下, 螺旋波和时空混沌都可以得到有效控制, 螺旋波和时空混沌消失的原因有多种形式, 在 ρ 比较大的情况下, 介质不能维持高频率振荡, 导致螺旋波和时空混沌直接消失, 表现出介质具有低通滤波作用. 在 ρ 较

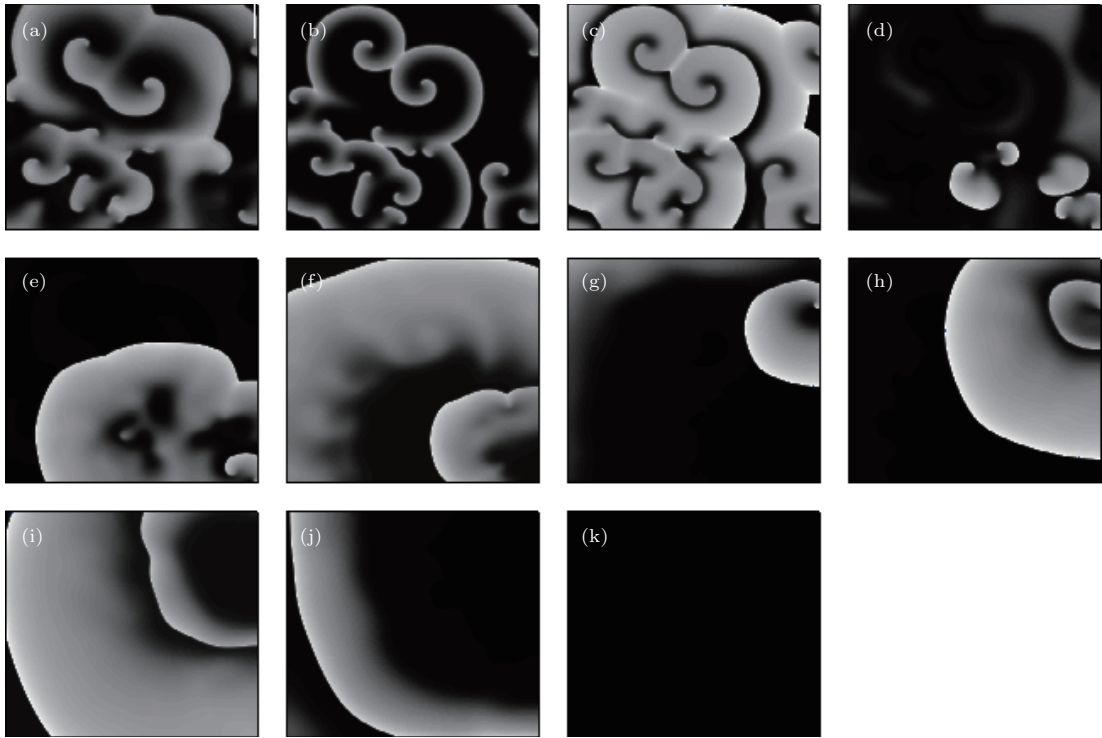


图 11 在 $T_0 = 100$ ms 和 $\rho = 12$ 情况下不同时刻的膜电压斑图 (a) $t = 4$ ms; (b) $t = 80$ ms; (c) $t = 122$ ms; (d) $t = 178$ ms; (e) $t = 224$ ms; (f) $t = 285$ ms; (g) $t = 439$ ms; (h) $t = 489$ ms; (i) $t = 552$ ms; (j) $t = 654$ ms; (k) $t = 960$ ms

Fig. 11. Pattern of membrane potential at different time moments for $T_0 = 100$ ms and $\rho = 12$: (a) $t = 4$ ms; (b) $t = 80$ ms; (c) $t = 122$ ms; (d) $t = 178$ ms; (e) $t = 224$ ms; (f) $t = 285$ ms; (g) $t = 439$ ms; (h) $t = 489$ ms; (i) $t = 552$ ms; (j) $t = 654$ ms; (k) $t = 960$ ms.

小的情况下,螺旋波和时空混沌消失的主要原因是传导障碍,也有螺旋波转变为靶波消失,时空混沌转变为螺旋波消失,或由于介质激发性较低,螺旋波波头回缩后消失,此外我们还观察到自维持靶波现象,这个结果有助于我们了解心脏心动过速产生的机理。以往人们用细胞膜电流阻塞剂来治疗心脏病,由于这种方法会引发新的问题,现在人们利用生物技术,从离子通道突变角度研究心脏病的起因,初步掌握了心脏病与哪些基因有关,提出了用基因技术来治疗心脏病^[33]。我们相信,随着生物工程技术的进步,我们将进入用基因治疗心脏病的时代,通过药物作用于细胞,使特定离子电流或门变量对光、磁场敏感,这时可以通过调节光和磁场强度达到控制特定离子电流的目的。这里我们提出了调控弛豫时间常数的策略去控制心脏中的螺旋波和时空混沌,为心脏病学家用基因调控钠电流方法控制心脏中的螺旋波提供了有用信息。

参考文献

[1] Gurevich E L, Moskalenko A S, Zanin A L, Astrov Y A, Purwins H G 2003 *Phys. Rev. A* **307** 299

[2] Ecke R E, Hu Y, Mainieri R, Ahlers G 1995 *Science* **269** 1704
 [3] Winfree A T 1972 *Science* **175** 634
 [4] Belmonte A, Ouyang Q, Flesselles J M 1997 *J. Phys. II France* **7** 1425
 [5] Davidenko J M, Pertsov A V, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J 1992 *Nature* **355** 349
 [6] Huang X Y, Xu W F, Liang J M, Takagaki K, Gao X, Wu J Y 2010 *Neuron* **68** 978
 [7] Pertsov A M, Davidenko J M, Salomonsz R, Baxter W T, Jalife J 1993 *Circ. Res.* **72** 631
 [8] Lechleiter J, Girard S, Peralta E, Clapham D 1991 *Science* **252** 123
 [9] Witkowski F X, Leon L J, Penkoske P A, Giles W R, Spano M L, Ditto W L, Winfree A T 1998 *Nature* **392** 78
 [10] Yang H J, Yang J Z 2007 *Phys. Rev. E* **76** 016206
 [11] Liu F C, Wang X F, Li X C, Dong L F 2007 *Chin. Phys.* **16** 2640
 [12] Liu Y, Li S R, Ma J, Ying H P 2009 *Chin. Phys. B* **18** 98
 [13] Deng M Y, Tang G N, Kong L J, Liu M R 2010 *Acta Phys. Sin.* **59** 2339 (in Chinese) [邓敏艺, 唐国宁, 孔令江, 刘慕仁 2010 物理学报 **59** 2339]
 [14] Pan F, Li W X, Wang X Y, Tang G N 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 218202 (in Chinese) [潘飞, 黎维新, 王小艳, 唐国宁 2015 物理学报 **64** 218202]

- [15] Pan D B, Gao X, Feng X, Pan J T, Zhang H 2016 *Sci. Rep.* **6** 21876
- [16] Yuan G Y, Xu A G, Wang G R, Chen S G 2010 *Europhys. Lett.* **90** 10013
- [17] Wang P Y, Xie P, Yin H W 2003 *Chin. Phys.* **12** 674
- [18] Gray R A 2002 *Chaos* **12** 941
- [19] Li W W, Janardhan A H, Fedorov V V, Sha Q, Schuessler R B, Efimov I R 2011 *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **4** 917
- [20] Zhang H, Cao Z J, Wu N J, Ying H P, Hu G 2005 *Phys. Rev. Lett.* **94** 188301
- [21] Magome N, Kanaporis G, Moisan N, Tanaka K, Agladze K 2011 *Tissue Eng.: Part A* **17** 21
- [22] Nattel S, Carlsson L 2006 *Nat. Rev. Drug Discov.* **5** 1034
- [23] Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Shimizu W, Gussak I, Riera A R P 2002 *Circ. Res.* **91** 1114
- [24] ten-Tusscher K H W J, Panfilov A V 2006 *Phys. Med. Biol.* **51** 6141
- [25] Tran D X, Sato D, Yochelis A, Weiss J N, Garfinkel A, Qu Z 2009 *Phys. Rev. Lett.* **102** 258103
- [26] ten-Tusscher K H W J, Hren R, Panfilov A V 2007 *Circ. Res.* **100** e87
- [27] ten-Tusscher K H W J, Panfilov A V 2006 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **291** H1088
- [28] Zhang Z S, Tranquillo J, Neplioueva V, Bursac N, Grant A O 2007 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **292** H399
- [29] Osterrieder W, Noma A, Trautwein W 1980 *Pflügers Arch.* **386** 101
- [30] Qu Z, Garfinkel A, Chen P S, Weiss J N 2000 *Circulation* **102** 1664
- [31] ten-Tusscher K H W J 2005 *Ph. D. Dissertation* (Netherlands: Utrecht University)
- [32] Luo C H, Rudy Y 1991 *Circ. Res.* **68** 1501
- [33] Hsiao P Y, Tien H C, Lo C P, Juang J M J, Wang Y H, Sung R J 2013 *Appl. Clin. Genet.* **6** 1

Controlling spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissues by slowing sodium channel activation and inactivation*

Pan Fei Wang Xiao-Yan Wang Peng Li Wei-Xin Tang Guo-Ning[†]

(College of Physical science and Technology, Guangxi Normal University, Guilin 541004, China)

(Received 13 June 2016; revised manuscript received 27 June 2016)

Abstract

Much evidence shows that the appearance and instability of the spiral wave in cardiac tissue can be linked to a kind of heart disease. Therefore there needs a method of controlling spiral wave more safely and effectively. The intelligent modification of specific ion channel to achieve desired control is the future direction of gene therapy in heart disease. The key question that has to be answered is which ion channel is the best candidate for controlling spiral wave. Modern biological technology has been able to make the mutation of sodium channel gene to change its relaxation time constant. In this paper, we adopt the Luo-Rudy phase I model to investigate how to regulate the relaxation time constant of sodium channel gate to control spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissues. We suggest a control strategy which slows down the rate of sodium current activation and inactivation by increasing the relaxation time constant of the sodium activation gate by up to ρ times while its fast inactivation gate is clamped to 0.77. Numerical simulation results show that a gradual increase of ρ will cause the activation gate of sodium current to reach maximum more slowly, and its amplitude is gradually reduced, so that the amplitude and duration of the action potential of cardiomyocyte are gradually reduced. When the factor ρ is large enough, the spiral wave and spatiotemporal chaos cannot propagate in the medium except planar wave with low frequency. The reason is that the excitabilities of medium and wave speed significantly decrease. Therefore, the spiral waves and spatiotemporal chaos can be effectively eliminated when the control time is properly selected and the factor ρ is large enough. Spiral wave and spatiotemporal chaos disappear mainly due to conduction obstacle. In some cases, spiral wave can disappear through the transition from spiral wave to target wave or tip retraction. Spatiotemporal chaos disappears after spatiotemporal chaos has evolved into meandering spiral wave. When the parameters are chosen properly, the phenomenon that spiral wave evolves into a self-sustained target wave is also observed. The corresponding target wave source is the pair of spiral waves with opposite rotation directions. These results can provide useful information for gene therapy in heart disease.

Keywords: relaxation time constant, activation gate, spiral wave, spatiotemporal chaos

PACS: 82.40.Ck, 05.45.-a, 89.75.Kd

DOI: 10.7498/aps.65.198201

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11565005, 11365003, 11165004).

[†] Corresponding author. E-mail: tanguoning@sohu.com